

de l'aflatoxine a montré qu'ils ont eu deux à trois fois plus de cancers du foie que ceux dont l'urine ne contenait pas de tels composés. Les sujets infectés par le virus de l'hépatite B, un autre agent cancérigène, avaient 60 fois plus de risques d'avoir un cancer.

Comme les complexes, les mutations génétiques représentent des biomarqueurs de l'apparition d'une tumeur ; toutefois, elles correspondent à des événements plus tardifs dans la longue évolution qui conduit au cancer. Quand on retrouve une anomalie génétique dans de nombreux types de cancers, on n'en tire aucune information sur l'agent causal. Au contraire, le type de la mutation peut être révélateur : c'est par exemple le cas pour le gène *p53*, muté dans plusieurs sortes de cancer. Normalement, *p53* est un gène suppresseur de tumeur, qui bloque le développement et la division des cellules contenant des gènes endommagés. Lorsque le gène *p53* subit lui-même une mutation, rien n'empêche plus les cellules de transmettre à leur descendance des modifications génétiques susceptibles d'être cancérigènes.

D'après Curtis Harris et ses collègues de l'Institut américain de cancérologie, certains types de mutations de *p53* révèlent une exposition préalable à des substances particulières : ainsi, les cellules de tumeurs pulmonaires de fumeurs portent généralement, sur le gène *p53*, plusieurs mutations typiques d'une exposition à des hydrocarbures polycycliques et à des agents oxydants. Au contraire, les cellules de tumeurs pulmonaires des mineurs exposés au radon dans les mines d'uranium portent une mutation particulière et unique du gène *p53*. Enfin, dans les régions où les cancers du foie dus à l'aflatoxine B1 et au virus de l'hépatite B sont nombreux, les mutations du gène *p53* dans les cellules tumorales sont également localisées en un site précis du gène, différent de celui qui est modifié chez les mineurs. On observe d'autres mutations sur le gène *p53* dans des tumeurs du foie rares, l'angiosarcome, dû à une exposition accidentelle au chlorure de vinyle, dans certains cancers du côlon probablement dus à des agents cancérigènes présents dans la nourriture, et dans des tumeurs de la peau résultant d'une exposition au rayonnement ultraviolet.

Ayant déterminé les mutations de l'ADN ou la présence de complexes entre agents cancérigènes et ADN, on ne parvient pas toujours à détermi-

ner l'agent responsable des modifications précancéreuses, mais, en combinant ces résultats avec d'autres données, on identifie parfois les agents cancérigènes. L'exposition à ces agents doit alors impérativement être réduite. Ces études sont complétées par des

recherches sur la variabilité des défenses naturelles face au cancer ; après une exposition à une même dose de substance cancérigène, certaines personnes ont un cancer, tandis que d'autres échappent à la maladie. C'est pourquoi les épidémiologistes recherchent à la

Les biomarqueurs à l'étude

	Tissu ou liquide biologique analysé	Ce que les marqueurs indiquent
Marqueurs de l'exposition ou des lésions		
Complexe entre l'aflatoxine B1 et l'ADN	Urine, foie	Lésion génétique par l'aflatoxine dans les cacahuètes ou le maïs moisis ; risque accru de cancer du foie
Complexe entre les hydrocarbures aromatiques polycycliques et l'ADN	Sang, poumons, placenta	Lésion génétique par les hydrocarbures aromatiques polycycliques présents dans l'air pollué, sur certains lieux de travail ou dans la fumée de cigarette ; en cours d'évaluation comme marqueur de risque du cancer pulmonaire
Complexe entre le 4-amino-diphényle et l'hémoglobine	Sang	Exposition active ou passive à la fumée de cigarette ; en cours d'évaluation comme marqueur de risque du cancer de la vessie
Thymine glycol (oxydation d'une base de l'ADN)	Urine	Lésion génétique par des agents oxydants ; en cours d'évaluation comme marqueur du risque de divers cancers
Mutation dans le gène <i>p53</i> suppresseur de tumeur	Sein, foie, poumons, notamment	Risque accru de divers cancers ; la nature de la mutation incriminée indique parfois l'agent cancérigène responsable
Marqueurs d'une susceptibilité innée au cancer		
Certaines variations (assez courantes) du gène <i>cytochrome p4501A1</i> ou de son activité	Sang	En cours d'évaluation comme marqueur de risque du cancer pulmonaire
Absence du gène <i>glutathionine-S-trasferase M1</i> (absence très fréquente : presque chez un Blanc sur deux et chez 35 pour cent des Américains noirs)	Sang	Augmentation du risque de cancer pulmonaire et de cancer de la vessie
Absence du gène <i>H-ras-Vtr</i> , variant du gène <i>H-ras</i>	Sang	Augmentation du risque de cancer du sein et d'autres cancers
Mutation dans le gène <i>BRCA1</i> (mutation rare : observée dans moins de un pour cent de la population)	Sang	Risque très élevé de cancer du sein ou de l'ovaire
Marqueurs d'une susceptibilité acquise au cancer		
Faibles concentrations sanguines en antioxydants ou en vitamines	Sang	En cours d'évaluation comme marqueur de risque du cancer du poumon, de l'œsophage, du sein et du cerveau, notamment
Immunodéficience	Sang	Risque accru de divers cancers

fois des biomarqueurs d'une exposition à des agents cancérigènes, mais aussi des biomarqueurs d'une susceptibilité, innée ou acquise, au cancer.

Quelques mutations génétiques héréditaires rares augmentent le risque de cancer. Tous les enfants reçoivent deux versions, ou allèles, d'un même gène, une provenant de chacun des deux parents. Parfois, un enfant naît avec un allèle défectueux d'un gène suppresseur de tumeur, tel le gène *retinoblastoma*, et il arrive que l'allèle normal subisse ultérieurement une mutation. Un tel concours de circonstances suffit à éliminer les freins de la croissance cellulaire : un cancer nommé rétinoblastome apparaît chez l'enfant, qui devient aveugle. De même, les femmes qui héritent d'un gène du cancer du sein muté (*BRCA1*) ont plus de 80 pour cent de risques d'avoir un cancer du sein au cours de leur vie. Pourtant, les cancers héréditaires du sein ne représentent que cinq pour cent environ de tous les cancers de ce type.

Des biomarqueurs de la susceptibilité

Souvent, les facteurs héréditaires de prédisposition au cancer agissent de façon indirecte, généralement en modulant les réactions individuelles aux agents cancérigènes (ils peuvent même n'avoir aucun effet quand l'exposition aux agents cancérigènes est brève). Chez les personnes sensibles, des substances cancérigènes quasi inoffensives risquent de provoquer rapidement un cancer, soit parce que l'organisme est incapable d'éliminer l'agent cancérigène, soit parce qu'il ne parvient pas à réparer les lésions ; les complexes entre l'agent nocif et l'ADN se multiplient, de même que les mutations, ce qui favorise le développement d'un cancer. Les réactions individuelles aux agents cancérigènes diffèrent, car notre patrimoine génétique contient de multiples formes des gènes qui commandent ces réactions ; toutes ne sont pas aussi efficaces.

La susceptibilité au cancer semble liée à l'expression des gènes qui codent une famille d'enzymes, les cytochromes p450. Les molécules de cytochromes p450 inactivent généralement nombre de substances chimiques produites par l'organisme ou présentes dans l'environnement. Malheureusement, elles produisent parfois, au cours de ces mécanismes d'inactivation, des produits intermédiaires qui risquent de léser

l'ADN et certains constituants cellulaires. Ces intermédiaires « activés » sont cancérigènes, tandis que les produits dont ils sont issus ne l'auraient pas été s'ils n'avaient pas été transformés.

Une de ces enzymes cytochromes p450, la CYP1A1, agit sur les hydrocarbures aromatiques polycycliques. De nombreux fumeurs qui ont certaines formes du gène *CYP1A1* ont plus de risques de mourir d'un cancer pulmonaire que la moyenne de la population : certaines versions du gène *CYP1A1* favoriseraient l'activation des hydrocarbures aromatiques polycycliques par les protéines CYP1A1. De petites différences entre les gènes codant d'autres enzymes cytochromes p450 modulent le pouvoir cancérigène de diverses substances, tels l'aflatoxine, le benzène ou le tétrachlorure de carbone. Ces différences pourraient aussi servir de marqueurs de susceptibilité au cancer.

D'autres classes d'enzymes de détoxification sont plus efficaces que

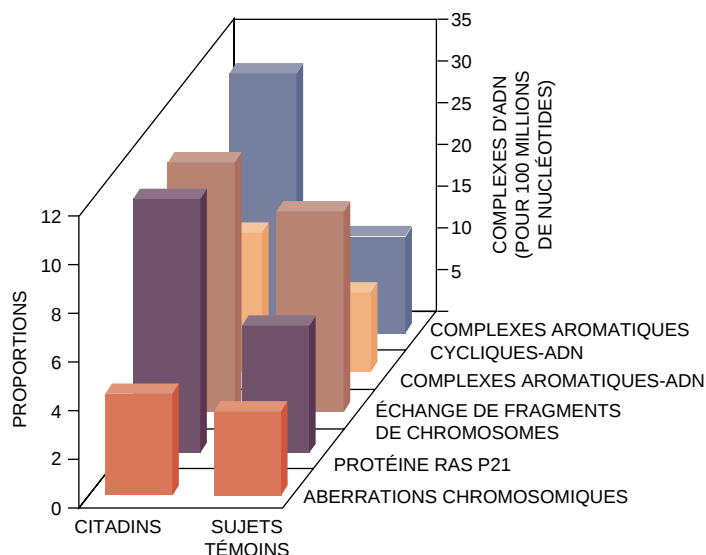
les cytochromes p450. Ainsi, parmi les glutathion-S-tranférases, les GSTM1 neutralisent efficacement les hydrocarbures aromatiques polycycliques, l'oxyde d'éthylène et le styrène, tous présents dans la fumée de cigarette, sur certains lieux de travail et dans l'air des villes. La moitié environ des Blancs sont dépourvus du gène codant les GSTM1, ce qui expliquerait un risque supérieur de cancer de la vessie et du poumon parmi ces personnes : l'absence de ce gène représenterait un biomarqueur de susceptibilité innée.

Une autre enzyme, NAT2 (la N-acétyl-transférase), désactive les amines aromatiques cancérigènes qui sont présentes dans l'air pollué, la fumée de cigarette et certains aliments cuits. Une forme lente de l'enzyme NAT2 semble participer au développement des cancers de la vessie : les personnes atteintes ont, plus souvent que les autres, le gène codant une forme de l'enzyme qui agit lentement, ainsi que des concen-

Anatomie d'une étude d'épidémiologie moléculaire

Depuis longtemps, on soupçonne les agents cancérigènes présents dans l'air de contribuer à l'augmentation des cancers pulmonaires dans les régions très industrialisées. Ce soupçon s'est précisé quand on a constaté que certains produits de combustion présents dans l'air pollué – notamment des hydrocarbures aromatiques polycycliques – peuvent déclencher des cancers pulmonaires chez des animaux de laboratoire et chez des personnes exposées à des doses élevées de ces substances sur leur lieu de travail.

Toutefois, la relation entre la pollution de l'air et le nombre de cancers dans la population générale a été difficile à établir, parce que les personnes qui vivent dans un environnement pollué, en général urbain, ont un mode de vie différent de celui des personnes qui habitent en zone rurale. Il n'a pas été aisé de montrer que la différence des modes de vie avait peu de conséquences sur l'incidence du cancer. En 1990, plusieurs équipes ont entrepris une étude d'épidémiologie moléculaire



Marqueurs dans deux groupes vivant en Pologne.

afin de préciser l'influence de l'air pollué sur le nombre de cancers pulmonaires. Nous avons notamment montré que des agents contaminants respirés dans un air très malsain laissent des « empreintes » sur l'ADN et que, plus ces empreintes sont nombreuses, plus les lésions irréversibles de l'ADN se multiplient. Or, ces anomalies de l'ADN augmentent le risque de cancer. Ainsi, nous avons établi que l'air pollué favorise le